

UNTERSUCHUNGEN
ZUR SYMPATHOMIMETISCHEN
WIRKUNG VON CARTEOLOL
BEI PATIENTEN MIT BRADYKARDIE

Christian Pötzl



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547927_0113

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. N. Zöllner

UNTERSUCHUNGEN ZUR SYMPATHOMIMETISCHEN WIRKUNG VON CARTEOLOL
BEI PATIENTEN MIT BRADYKARDIE

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christian Pötzl

aus
Hauzenberg

Jahr

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter	PD Dr. G. Lohmöller
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. N. Zöllner
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	---
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	10.06.1986

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1 WIRKUNGEN UND NEBENWIRKUNGEN VON BETAREZEPTORENBLOCKERN

1.2 DER BETAREZEPTORENBLOCKER CARTEOLOL

1.3 VORTEILE UND NACHTEILE DER SYMPATHOMIMETISCHEN EIGEN- WIRKUNG VON BETAREZEPTORENBLOCKERN

1.4 FRAGESTELLUNG

2. METHODIK

2.1 PATIENTEN

2.2 MEDIKAMENTE

2.3 ABLAUF DER STUDIE

2.4 UNTERSUCHUNGSTECHNIKEN

2.5 STATISTISCHE METHODEN

2.6 ZUSÄTZLICHE UNTERSUCHUNGSSERIEN

3. ERGEBNISSE

3.1 ROUTINE-EKG

3.2 LANGZEIT-EKG

3.3 WIRKSAMKEIT

3.4 VERTRÄGLICHKEIT

3.5 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

4.1 METHODENKRITIK

4.2 REGRESSIONSEFFEKT

4.3 VERGLEICH DER ISA VON CARTEOLOL UND PINDOLOL

4.4 DOSISRELATION

4.5 VERMINDERT DIE ISA DEN THERAPIEERFOLG?

4.6 POTENTIELLE VORTEILE DER ISA

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. LITERATURVERZEICHNIS

7. LEBENSLAUF

1. EINLEITUNG

1.1 WIRKUNGEN UND NEBENWIRKUNGEN VON BETAREZEPTORENBLOCKERN.

Ahlquist teilte 1948 die Wirkungen einer Reihe von Sympathomimetika in zwei Gruppen ein. Noradrenalin und Adrenalin waren am stärksten wirksam bezüglich Gefäßverengung, Uteruskontraktion, aktiver Pupillenerweiterung und Hemmung der Darmkontraktion. Isoprenalin war am stärksten wirksam bezüglich Gefäßerweiterung, Uteruserschlaffung und Kontraktilitätszunahme des Herzens. Die erste Gruppe von Wirkungen sollte über Alpharezeptoren, die zweite Gruppe von Wirkungen über Betarezeptoren vermittelt sein. Der den Betarezeptoren zugeordneten Kontraktilitätszunahme des Herzens folgte später auch die Herzfrequenzzunahme.

Zu dieser Zeit gab es bereits Alpharezeptorenblocker. So war schon aus Untersuchungen aus dem vorigen Jahrhundert bekannt, daß Ergotalkaloide (später als Alpharezeptorenblocker klassifiziert) die Wirkung von Nebennierenextrakten (Adrenalin und Noradrenalin) umkehren: Nebennierenextrakt führt zu einem Blutdruckanstieg (Alphastimulation), nach Vorbehandlung mit Ergotalkaloiden dagegen zu einem Blutdruckabfall (Vasodilatation über Betarezeptoren). Betarezeptoren gab es zu dieser Zeit noch nicht. Es wurde gezielt nach Substanzen gesucht, die einerseits den Betasympathomimetika ähnlich sind und an Betarezeptoren gebunden werden, andererseits den Betasympathomimetika so unähnlich sind, daß sie an den Betarezeptoren keine Wirkungen entfalten.

Der erste Betarezeptorenblocker war Dichlorisoprenalin, eine Substanz, die sich von Isoprenalin durch den Ersatz von zwei Hydroxylgruppen durch Chloratome unterscheidet. Dichlorisoprenalin war nicht ein reiner Betarezeptorenblocker, sondern auch ein partieller Betarezeptorenstimulator. Diese letztgenannte Eigenschaft, eine partielle stimulierende Wirkung auf die Betarezeptoren, wurde später als "intrinsic sympathomimetic activity" bezeichnet und mit ISA abgekürzt. Die ISA von Dichlorisoprenalin war so ausgeprägt, daß diese Substanz klinisch nicht brauchbar war. Erst der nächste Betarezeptorenblocker, Pronethalol, hatte weniger ISA und war klinisch anwendbar. Er mußte aber 1964 vom Markt genommen werden, weil er bei Mäusen Karzinome induzierte. Erst die dritte Substanz, Propranolol, war frei von ISA und wurde sehr bald im breiten Rahmen klinisch eingesetzt.

Vor den ersten klinischen Versuchen erwartete man, daß Betarezeptorenblocker über eine Verminderung von Kontraktilität und Herzfrequenz den Sauerstoffbedarf des Herzens senken und damit bei der Behandlung von Tachyarrhythmien und der belastungsabhängigen Angina pectoris nützlich sein würden. Diese Erwartungen wurden voll bestätigt. Überraschend war die Wirksamkeit bei der Hypertonie. Betarezeptorenblocker senken das Herzzeitvolumen und steigern - über eine Hemmung der durch Betarezeptoren vermittelten Vasodilatation - den Gefäßwiderstand. Über ersteres könnten sie den Blutdruck, der ein Produkt aus Herz-

zeitvolumen und peripherem Widerstand ist, senken, über die Widerstandssteigerung aber erhöhen. Da als eigentlicher pathogenetischer Mechanismus des Hochdrucks eine Widerstandserhöhung gilt, war die antihypertensive Wirkung von Betarezeptorenblockern überraschend.

Andere Indikationen sind aus der pharmakologischen Wirkung von Betarezeptorenblockern zum Teil verständlich (z.B. Senkung der Herzfrequenz bei Hyperthyrose, Senkung des Herzzeitvolumens bei hyperkinetischem Herzsyndrom, Senkung der systolischen Kontraktionsgeschwindigkeit bei der obstruktiven Kardiomyopathie, Senkung der Herzfrequenz bei Tachykardien), z. T. nicht ohne weiteres verständlich, (so z. B. Migräneprophylaxe, Angstneurose, Schizophrenie).

Aus dem Wirkprofil ergibt sich auch das Nebenwirkungsspektrum: Bradykardie durch übermäßige Verlangsamung der Herzfrequenz, Herzinsuffizienz durch Senkung der Kontraktilität und der Herzfrequenz, Asthmaanfälle durch Bronchokonstriktion, Verschlimmerung eines Raynaud-Syndroms durch Vasokonstriktion, AV-Block durch Überleitungsverlangsamung etc.. Die Wirkungen und die Nebenwirkungen hängen nicht nur von der Dosis, sondern in erster Linie von der Ausgangssituation des Patienten ab.

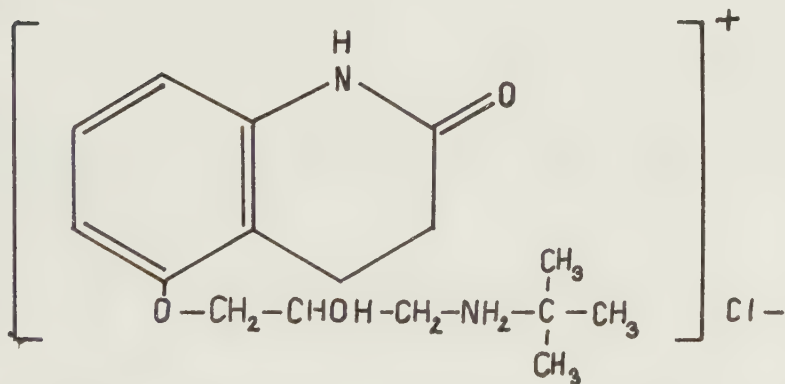
Die hauptsächlichen Nebenwirkungen haben also die gleiche Ursache wie die wesentlichen therapeutischen Wirkungen. Es stellt sich die Frage, wann man eine Verlangsamung der Herzfrequenz als Nebenwirkung und wann als therapeutische Wirkung bezeichnet.

Als echte Nebenwirkung kann man eine Verlangsamung der Herzfrequenz erst dann bezeichnen, wenn sie zu klinischen Symptomen (z. B. Müdigkeit und Leistungsminderung) führt oder wenn sie den Patienten gefährdet. Eine Senkung der Herzfrequenz auf Werte unter 50 Schläge/min kann also, muß aber noch keine Nebenwirkung sein. (12)

1.2 DER BETAREZEPTORENBLOCKER CARTEOLOL

1.2.1 CHEMIE:

Bei dem Arzneimittelwirkstoff Carteololhydrochlorid handelt es sich nach der IUPAC-Nomenklatur um ein 5-(3-tert-Butylamino-2-hydroxypropoxy)-3,4-dihydro-2(1-H)-chinolinon-hydrochlorid mit der Summenformel $C_{16}H_{24}N_2O_3$ HCL und der Strukturformel:



Das Molekulargewicht von Carteololhydrochlorid beträgt . 328,84. Carteololhydrochlorid ist eine hydrophile Substanz, ausgewiesen durch einen Verteilungskoeffizienten von 0,214 in n-Octanol/Puffer bei pH 7,4 und 20°C. Es ist somit im Vergleich zu Propranolol (20,2), Metoprolol (0,98) und Pindolol (0,82) hydrophiler als diese Substanzen, jedoch etwas weniger hydrophil als Atenolol mit einem Verteilungskoeffizienten von 0,015 (pH 7,4, 37°C).(11,23)

1.2.2 PHARMAKODYNAMIK:

1.2.2.1 BETAREZEPTORENBLOCKIERENDE EIGENSCHAFT

Carteololhydrochlorid erwies sich im Tierversuch als eine betarezeptorenblockierende Substanz, die β_1 - und β_2 -Rezeptoren in gleicher Weise blockiert, d.h. weder Präferenzen für β_1 - oder β_2 -Rezeptoren aufweist, somit den unspezifischen Beta-Blockern wie Propranolol, Sotalol oder Pindolol zuzuordnen ist. Es unterscheidet sich damit von den β_1 -selektiven-Rezeptorenblockern wie z.B. Atenolol oder Metoprolol (14,15).

1.2.2.2 UNSPEZIFISCHE, SOG. MEMBRANSTABILISIERENDE EIGENSCHAFT

Im Gegensatz zu der z. B. bei Propranolol vorhandenen membranstabilisierenden ("chinidinartigen", "lokanästhetischen") Eigenschaft besitzt Carteololhydrochlorid kaum eine "lokanästhetische" Wirksamkeit (14).

1.2.2.3 INTRINSISCHE SYMPATHOMIMETISCHE EIGENSCHAFT

Carteololhydrochlorid besitzt neben seiner betarezeptorenblockierenden Eigenschaften zusätzlich eine substanz-eigene betarezeptorenstimulierende Wirkung, die als intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) bezeichnet wird. Um die "eigene" sympathomimetische Wirkung eines Betablockers bestimmen zu können, führt man Versuche an Tieren durch, die mit Reserpin vorbehandelt werden und orientiert sich dabei in erster Linie an den

Wirkungen auf die Herzfrequenz. Reserpin entleert die Katecholaminspeicher, so daß man nach dessen Gabe im Tierversuch davon ausgehen kann, daß keine Katecholaminwirkung, sprich betarezeptorenstimulierende Wirkung mehr vorhanden ist. Bei dieser Versuchsanordnung kann dann die sympathomimetische Wirkung gemessen werden.

Untersuchungen von Odenthal (14) mit steigenden Dosen von Carteolol an narkotisierten, mit Reserpin vorbehandelten Ratten ergaben eine deutliche Steigerung der Herzfrequenz (+65 Schläge/min) und eine geringe Senkung des arteriellen Mitteldruckes (-5mm Hg). Im Vergleich zu Pindolol war die Wirkung jedoch schwächer. Bei Gabe von Pindolol betrug die Steigerung der Herzfrequenz bis 100 Schläge/min und der arterielle Mitteldruck sank um maximal 8mm Hg. Ein Vergleich von Isoprenalin mit Carteolol wurde nicht durchgeführt, d.h. es wurde nicht ermittelt, wieviel Prozent der maximalen Wirkung von Isoprenalin (in Bezug auf die Herzfrequenz) von Carteolol erreichbar sind.

Diese Werte wurden für Pindolol ermittelt. Sie betragen etwa 50 %. (3)

An nicht reserpinisierten Wistar-Ratten konnte Odenthal zeigen (14), daß sowohl bei Carteolol, als auch bei Pindolol in niedrigen Dosen (10^{-7} mol/kg) eine deutliche betablockierende Wirkung (Hf-40 bzw. - 30 Schläge/min) vorliegt. Die frequenzsenkende Wirkung bleibt im Dosisbereich zwischen 10^{-7} und $3,16 \cdot 10^{-6}$ mol/kg relativ konstant. Ab $5,61 \cdot 10^{-7}$ mol/kg Carteolol beginnt jedoch die Herzfrequenz wieder zu steigen, um bei Dosen von 10^{-5} mol/kg wieder beim Ausgangswert anzugelangen. Aus diesem Versuch geht hervor, daß bei Carteolol im niedrigen Dosisbereich die betarezeptorenblockierende Eigenschaft überwiegt, im höheren Dosisbereich jedoch immer mehr die intrinsische sympathomimetische Eigenschaft dazukommt, so daß der Nettoeffekt auf die Herzfrequenz bei 10^{-7} mol/kg Carteolol Null ist.

1.2.3. AUSWIRKUNG DER ISA VON CARTEOLOL BEIM MENSCHEN

Nach einmaliger intravenöser Gabe von 0,4 mg bzw. 0,8 mg Carteolol i.v. bei gesunden Probanden sank die Ruheausgangsherzfrequenz von 60 um vierbzw. zwölf Schläge/min. (10) Offenbar überwiegt unter diesen Bedingungen die betablockierende Wirkung von Carteolol. Durch frühere Untersuchungen mit Betarezeptorenblockern ohne ISA konnte gezeigt werden, daß unter diesen Bedingungen die Herzfrequenz regelmäßig abnimmt, daß also beim Herzgesunden in Ruhe der betaadrenerge Antrieb nicht Null ist, sich diese Situation also von der des reserpinisierten Versuchstieres unterscheidet.

Nach Gabe von Pindolol bei herzgesunden oder herzkranken Patienten mit einer Ruheherzfrequenz unter 70/min induziert Pindolol einen Frequenzanstieg (17). Demnach ist zu vermuten, daß die sympathomimetische Wirkung von Pindolol ausgeprägter ist als die von Carteolol. Nach anderen Untersuchungen (6, 16, 19) wird eine Ausgangsruheherzfrequenz von etwa 70 durch Carteolol nicht wesentlich verändert, bei höheren Ausgangsherzfrequenzen (2,21,22) induziert Carteolol eine Frequenzsenkung.

Bei sehr niedrigen Ruheherzfrequenzen, einem Zustand, in dem die betastimulierende Wirkung am ehesten zum Tragen kommt, induzierte Pindolol in der Regel eine Frequenzsteigerung (9). Deutlich wird die ISA von Betarezeptorenblockern dann, wenn von einem Betarezeptorenblocker ohne ISA auf einen Betarezeptorenblocker mit ISA umgestellt

wird. Auch hier ist der Unterschied am besten bei niedriger Herzfrequenz in Ruhe erkennbar (1).

Unter maximaler körperlicher Belastung besteht ein hoher betaadrenerger Antrieb. Entsprechend ist die Senkung der Belastungsherzfrequenz nach Gabe eines Betarezeptorenblockers deutlicher als die Senkung der Ruheherzfrequenz. Die ISA von Betarezeptorenblockern wird unter Belastungsbedingungen verwischt, weil sie gegenüber der betablockierenden Wirkung nicht mehr ins Gewicht fällt, außerdem die belastungsbedingte Frequenzsteigerung durch eine Parasympathikushemmung mitbedingt ist (9). Bei körperlicher Extrembelastung, bei der vor Behandlung Herzfrequenzen bis zu 180/min erreicht werden, ist die Auswirkung der ISA gar nicht mehr erkennbar (4).

Insgesamt ist die betastimulierende Wirkung von Betarezeptorenblockern beim Menschen am besten faßbar, wenn Untersuchungen unter optimalen gleichen Ruhebedingungen durchgeführt werden an Personen, bei denen unter Behandlung mit einem Betablocker ohne ISA eine Bradykardie besteht (9).

Eine Betarezeptorenstimulation induziert nicht nur eine Steigerung der Herzfrequenz (positiv chronotrope Wirkung), sondern auch eine Steigerung der Kontraktionskraft (positiv inotrope Wirkung). Entsprechend wirkt ein Betarezepto-

renblocker, quantitativ je nach Ausgangssituation, negativ chronotrop und negativ inotrop. Die negativ inotrope Wirkung wird ebenso wie die negativ chronotrope Wirkung durch eine sympathomimetische Eigenwirkung eines Beta-rezeptorenblockers vermindert. Eine negativ inotrope Wirkung führt zu einer Verlängerung, eine positiv inotrope Wirkung zu einer Verkürzung der Anspannungszeit (pre-ejection-period, PEP)

Im Dosisbereich bis 0,8 mg Carteolol intravenös wurde bei Probanden keine Verlängerung der "frequenzkorrigierten" Anspannungszeit festgestellt, während nach Gabe eines Betarezeptorenblockers ohne ISA eine Verlängerung der Anspannungszeit feststellbar war. Dieser Unterschied, die fehlende Verlängerung der Anspannungszeit nach Carteololgabe, wurde der ISA des Carteolol zugeschrieben (10).

1.2.4. PHARMAKOKINETIK

Carteololhydrochlorid ist eine hydrophile Substanz, die nahezu vollständig nach peroraler Gabe aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird (11). Eine bis drei Stunden nach der oralen Applikation erreicht es den maximalen Blutspiegel (18). Carteolol wird nur zu etwa 15 % an Plasmaproteine gebunden (11). Die Eliminationshalbwertszeit von Carteolol beträgt sieben Stunden; es gehört somit zu den langwirkenden Betarezeptorenblockern wie z.B. auch Atenolol oder Sotalol (18). Carteolol wird überwiegend (ca. 80 %) über die Nieren ausgeschieden und zwar unverändert als Carteololhydrochlorid (60 %), in seiner hydroxylierten Form, dem 8-Hydroxycarteolol (- 4 %) oder als Glukuronid (16 %) (18). Dieser niedrige Anteil des Glukuronids spricht auch dafür, daß nur ein geringer Teil des verabreichten Carteolols einem first-pass-Effekt in der Leber unterliegt. Zu bemerken sei hier noch, daß das 8-Hydroxycarteolol die gleiche betaadrenolytische Wirkung besitzt wie Carteolol, jedoch die ISA dieses Metaboliten ausgeprägter ist (18).

Die überwiegende Ausscheidung von Carteolol über die Nieren bedeutet allerdings, daß eine Nierenfunktionseinschränkung die Halbwertszeit dieses Betarezeptorenblockers verlängert. (Halbwertszeit bei terminaler Niereninsuffizienz 30-40 Stunden (5). Bei eingeschränkter Nierenfunktion muß also die Dosis bzw. das Dosierungsintervall entsprechend angepaßt werden, weil Carteolol ansonsten kumulieren könnte(5).

1.3. VORTEILE UND NACHTEILE DER SYMPATHOMIMETISCHEN EIGEN- WIRKUNG VON BETAREZEPTORENBLOCKERN

Die in diesem Abschnitt dargestellten Vor- und Nachteile der intrinsischen sympathomimetischen Aktivität eines Betarezeptorenblockers beziehen sich in erster Linie auf Untersuchungen mit Pindolol, dem Betablocker mit der ausgeprägtesten ISA. Weiterhin werden vorzugsweise Untersuchungen berücksichtigt, in denen Betablocker ohne ISA mit Betablockern mit ISA im gekreuzten Versuch verglichen wurden. Der am leichtesten faßbare Unterschied ist die höhere Herzfrequenz in Ruhe unter Betablockern mit ISA. Dies gilt für Patienten mit einer noch normalen Ruheherzfrequenz unter Betablockern ohne ISA (siehe Tabelle 1). Dieser Unterschied gilt in gleicher Weise, wenn Patienten untersucht werden, bei denen unter Behandlung mit einem Betablocker ohne ISA eine Bradykardie besteht (9). Bei dieser Untersuchung handelte es sich im wesentlichen um Patienten ohne Symptome der Bradykardie, so daß der Vorteil der Frequenzsteigerung in der Regel klinisch irrelevant war. Nur bei einzelnen dieser Patienten bestanden vorher Symptome einer Bradykardie (Müdigkeit, Leistungsminderung), die durch Umstellung auf Pindolol verschwanden (9).

Patienten, bei denen ohne Behandlung eine asymptomatische Bradykardie bestand, konnten in der Regel mit Pindolol be-

TABELLE 1

Atenolol Dosis	HF	Propranolol Dosis	HF	Pindolol Dosis	HF	Pindolol Diff.	HF	
600	57	480	57					Ruhe Plaen, 1976
600	107	480	107					Belastung HT 1 Woche n = 17
100	73	80	80	5	87	+14	+ 7	Ruhe Wilcox, 1978
200	71	160	74	15	86	+15	+12	Ruhe HT, 4 Wochen doppelblind
200	106	160	112	15	121	+15	+ 9	Belastung n = 15
		160	64	20	70		+ 6	Ruhe Vrhovac, 1976
		160	147	20	145		-2	Belastung Praeexcitation n = 9
		206	?	42	?		+ 7	Liegen Glassok, 1980 HT, 12 Wochen, doppelblind n = 19
		150	71	13	77		+ 6	Ruhe Waal-Manning 1976, HT 2 Wochen, n = 15

Vergleich der Herzfrequenzen unter Behandlung mit Atenolol, Propranolol und Pindolol in gekreuzten Studien. HF = Herzfrequenz. HT = Hypertonie.

handelt werden, ohne daß es zu einer weiteren Frequenzsenkung, in der Mehrzahl der Fälle sogar zu einer Frequenzsteigerung kam (9). Bei diesen Untersuchungen wurde ein Regressionseffekt, der bei Bradykardie eine frequenzsteigernde Wirkung vortäuschen kann, weitgehend ausgeschlossen. Insgesamt wird also das Auftreten einer Bradykardie in Ruhe durch die ISA zumindest teilweise verhindert.

Unter Belastungsbedingungen fällt der Unterschied zwischen Betarezeptorenblockern ohne und mit ISA weniger deutlich ins Gewicht (s. Tabelle 1). Allerdings ist bei Belastungsherzfrequenzen in der Größenordnung von 100 Schlägen/min ein Unterschied noch andeutungsweise erkennbar. Bei Extrembelastungen ist der Unterschied nicht mehr erkennbar (4).

In einigen Fällen konnte eine orthostatische Hypotonie im Rahmen einer autonomen Neuropathie erfolgreich mit Pindolol behandelt werden, offenbar, weil hier die betablockierende Wirkung weitgehend entfällt und Pindolol wie ein Betastimulator wirkt (13).

Unter normalen Ruhebedingungen werden die hämodynamischen Auswirkungen einer Betablockade durch die ISA ganz oder teilweise aufgehoben. Das gilt nicht nur für die Ruheherzfrequenz, sondern auch für die Kontraktilität, das

Herzzeitvolumen, die AV-Überleitungszeit und den Atemwegswiderstand. Aus der fehlenden Abnahme des Herzzeitvolumens resultiert im Akutversuch eine fehlende Zunahme des gesamtperipheren Widerstandes, ein nur scheinbarer Vorteil. Aus der fehlenden Zunahme des Atemwegswiderstandes unter Ruhebedingungen wurde mehrfach irrtümlich abgeleitet, daß es sich um eine β -1-selektive Substanz handelt. Aus den Untersuchungen unter Ruhebedingungen ist nicht ableitbar, daß Betablocker mit ISA bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen weniger gefährlich sind als Betablocker ohne ISA.

Nach Absetzen einer Betablockertherapie kann es bei bestimmten Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu einem sogenannten Absetzsyndrom kommen. Die Phänomene, die als Ursache des Absetzsyndroms angeschuldigt werden, vor allem eine überschießende Empfindlichkeit auf eine Betastimulation, wurden nach Absetzen von Betablockern mit ISA nicht oder weniger ausgeprägt gefunden als nach Absetzen von Betablockern ohne ISA. Damit ist nicht ausgeschlossen, daß es nach Absetzen von Betablockern mit ISA zu einem Absetzsyndrom kommen kann. Es sei daran erinnert, daß die ersten Fallbeobachtungen eines Absetzsyndroms mit Oxprenolol, einem Betablocker mit ISA, beschrieben wurden.

Die möglicherweise negativen Auswirkungen einer Beta-rezeptorenblockade auf das Lipoproteinprofil scheinen bei Betarezeptorenblockern mit deutlicher ISA weniger ausgeprägt zu sein (1). Möglicherweise sind auch die Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel und die Insulinsekretion nach Betablockern mit ISA weniger ausgeprägt.

Bei Patienten, bei denen ein Raynaud-Syndrom durch Beta-blocker induziert oder verstärkt wird, kann sich die Umstellung auf einen Betablocker mit ISA ausnahmsweise, aber nicht regelmäßig, günstig auswirken.

Inwieweit sich die im Vergleich zu Propranolol höhere Plasma-reninaktivität unter Pindolol auf die antihypertensive Wirksamkeit auswirkt, ist nicht eindeutig abschätzbar (20). Die therapeutische Wirksamkeit von Betablockern mit und ohne ISA bei der Behandlung der Hypertonie und der belastungsabhängigen Angina pectoris war nach einer Reihe von Untersuchungen gleich ausgeprägt, nach anderen Untersuchungen bei Betablockern mit ISA geringer (7).

Die ISA selbst kann zu Nebenwirkungen führen, z. B. Schlafstörungen und wirre Träume oder auch zu Arrhythmien (7, 9).

Die Dosiswirkungsbeziehung wird durch die ISA abgeflacht, so daß mit einer exzessiven Dosissteigerung keine weitere Erhöhung der betablockierenden und therapeutischen Wirkung möglich ist.

Insgesamt dürfte sich die sympathomimetische Eigenschaft eines Betarezeptorenblockers nur bei einzelnen Patienten als vorteilhaft erweisen, insbesondere bei Patienten mit einer Bradykardie unter Behandlung mit Betablockern ohne ISA.

1.4 FRAGESTELLUNG

Es soll festgestellt werden, ob die ISA von Carteolol so ausgeprägt ist, daß sie bei Patienten mit Bradykardie unter anderen Betarezeptorenblockern ohne ISA zu einem signifikanten und klinisch relevanten Frequenzanstieg führt. Außerdem soll untersucht werden, ob die ISA von Carteolol, wieder im Vergleich zu Betarezeptorenblockern ohne ISA, zu einer Steigerung der Kontraktilität führt, gemessen an einer Verkürzung der Anspannungszeit. Soweit in dieser Untersuchung möglich, soll festgestellt werden, ob mit der Umstellung von Betablockern ohne ISA auf Betablocker mit ISA ein partieller Wirkverlust bezüglich Hochdruckeinstellung und antianginöser Wirksamkeit verbunden ist.

2. METHODIK

Es soll festgestellt werden, ob bei Patienten mit Hochdruck und/oder koronarer Herzkrankheit, bei denen unter der Behandlung mit einem Betarezeptorenblocker ohne ISA eine Ruhebradykardie besteht, Carteolol aufgrund seiner ISA zu einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Anstieg der Ruheherzfrequenz führt. Daneben soll festgestellt werden, inwieweit diese Umstellung verträglich ist und ob mit dieser Umstellung die therapeutische Wirkung voll erhalten bleibt oder ein partieller Wirkverlust auftritt. Das Versuchsprotokoll, mit dem diese Fragen beantwortet werden sollen, war vorweg schriftlich festgelegt.

2.1 PATIENTEN

Die vorweg festgelegten Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien sind in Tabellen 2 und 3 aufgelistet.

TABELLE 2

1. Patienten mit Hochdruck und/oder koronarer Herzkrankheit
2. Laufende Behandlung mit Atenolol in einer Tagesdosis von 50 - 200 mg oder Propranolol in einer Tagesdosis von 40 - 160 mg.
3. Herzfrequenz im Ruhe-EKG unter 50/min Sinusrhythmus.
4. Keine Änderung der Begleittherapie eine Woche vor Versuchsbeginn. Voraussichtlich keine Änderung der Begleittherapie in den folgenden Wochen notwendig.
5. Kooperationsbereitschaft

TABELLE 3

AUSSCHLUSSKRITERIEN

1. Gravierende Symptome einer Bradykardie
2. Frühere Unverträglichkeit von Propranolol, Atenolol
oder Pindolol
3. Herzinfarkt vor weniger als drei Monaten
4. Gravidität
5. Schwere Allgemeinerkrankung, bei der andere Maßnahmen
vorrangig sind oder bei der ein stabiler Zustand über
Wochen nicht erwartet werden kann
6. Hinweise auf unzuverlässige Medikamenteneinnahme

BESCHREIBUNG DER 20 UNTERSUCHTEN PATIENTEN

Von den 20 untersuchten Patienten waren 15 männlichen und 5 weiblichen Geschlechts. 10 wurden ausschließlich unter stationären Bedingungen und 10 ausschließlich unter ambulanten Bedingungen untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 58 Jahre, der jüngste Patient war 25 und der älteste 78 Jahre alt. Acht der zwanzig Patienten waren mindestens 60 Jahre alt.

Als Indikation für eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern einschließlich der Zusatzindikationen lagen bei den zwanzig Patienten insgesamt 36 Erkrankungen bzw. Symptome vor, die in Tabelle 4 aufgelistet werden.

TABELLE 4

INDIKATIONEN FÜR EINE BEHANDLUNG MIT EINEM BETAREZEPTOREN-
BLOCKER BEI DEN 20 UNTERSUCHTEN PATIENTEN

1. Hypertonie bei 16 Patienten (davon 3 Patienten mit Nierenarterienstenose)
2. Koronare Herzerkrankung bei acht Patienten (davon sieben mit Angina pectoris und vier mit Zustand nach Herzinfarkt)
3. Funktionelle Herzbeschwerden bei vier Patienten
4. Ventrikuläre Extrasystolen der Lown - Klasse II und größer bei vier Patienten
5. Intermittierendes Vorhofflimmern (elektrokardiographisch dokumentiert) bei zwei Patienten
6. Mitralklappenprolaps mit Tachyarrhythmien bei einer Patientin
7. Glaukom bei einer Patientin

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß bei der Mehrzahl der Patienten mehr als ein Grund für die Behandlung mit einem Betarezeptorenblocker vorlag.

Außer den oben erwähnten Erkrankungen bestand bei vier Patienten eine obliterierende Angiopathie der Beinarterien (mindestens Fontaine Stadium 2), ein Diabetes mellitus bei zwei Patienten, einer Aortenklappeninsuffizienz bei einem Patienten, eine Nephrolithiasis bei einem Patienten und eine Bechterewsche Erkrankung bei einem Patienten.

2.2 MEDIKAMENTE

Eingesetzt wurden Carteolol (β -Rezeptorenblocker mit ISA, nicht β_1 -selektiv, lange Halbwertszeit, hydrophil), Atenolol (keine ISA, β_1 -selektiv, lange Halbwertszeit, hydrophil) und Propranolol (keine ISA, nicht β_1 -selektiv, kürzere Halbwertszeit, lipophil).

Begleittherapie nach Versuchsprotokoll:

"Die notwendige Begleittherapie wird eine Woche vor Versuchsbeginn und während der Untersuchung nur bei eindeutiger Indikation geändert. Bei einer eventuell notwendigen Änderung der Therapie wird die Studie abgebrochen, sofern die Ursache der Therapieänderung oder die Therapieänderung selbst Herzfrequenz und Blutdruck beeinflussen oder bekanntermaßen die Kinetik eines der verwendeten Betarezeptorenblocker wesentlich beeinflussen."

Tatsächlich wurde die Begleittherapie nur bei einem Patienten geändert. Dieser erhielt während der Propranolol-behandlungsphase eine Tablette Moduretik (50 mg Hydrochlorotiazid mit 5 mg Amilorid) täglich, die mit der Umstellung auf Carteolol abgesetzt wurde. Diese Therapieänderung sollte die Herzfrequenz nicht beeinflussen, könnte aber zu einem Blutdruckanstieg nach Absetzen von Moduretik führen.

Die Begleittherapie, die ansonsten während der gesamten Studie unverändert blieb, ist in Tabelle 5 aufgelistet:

TABELLE 5

BEGLEITTHERAPIE

1. Diuretika bei zwei Patienten
2. Nitrate bei fünf Patienten
3. Acetylsalizylsäure bei fünf Patienten
4. Tranquilizer bei drei Patienten
5. Bezafibrat bei zwei Patienten
6. Jeweils bei einem Patienten: Betaacetyldigoxin, Chinidin, Prazosin, Nifedipin, Dipyridamol, Pentoxifyllin, Insulin, Allopurinol, Ranitidin, Pankreatin und Aluminiumhydroxid
7. Ohne Begleittherapie waren sechs der zwanzig Patienten

DOSIERUNG DER β -REZEPTORENBLOCKER

Der Vergleich der drei β -Rezeptorenblocker beruht nicht auf fixen Dosierungen, sondern auf fixen Dosisrelationen. Entscheidend für die Dosierung ist die Behandlung vor Versuchsbeginn, die sich nach Wirksamkeit und Verträglichkeit richtet. Fixe Dosierungen sind bei diesem Versuchsprotokoll nach unserer Ansicht nicht vertretbar, da man bei Patienten mit einer Ruhebradykardie unter β -Rezeptorenblocker-Therapie die Dosis nicht ohne zwingenden Grund erhöhen dürfte. Als Dosisbereiche waren vorgesehen: für Atenolol 50 - 200 mg täglich, für Propranolol 40 - 160 mg täglich und für Carteolol 5 - 20 mg täglich. Als Dosisrelation war vorgesehen: Atenolol zu Propranolol zu Carteolol = 10:8:1. Atenolol und Carteolol, jeweils mit langer Halbwertszeit, sollten in jeder Versuchsphase einmal täglich verordnet werden.

Es sollten zehn Paarvergleiche mit Atenolol und Carteolol im Dosisverhältnis 10:1 und zehn Paarvergleiche von Propranolol und Carteolol im Dosisverhältnis 8:1 gemacht werden. Daneben sollte Carteolol in einer Tagesdosis von 5 mg mit Carteolol in einer Tagesdosis von 10 mg bei fünf bis zehn Patienten verglichen werden. Das angestrebte Ziel, eine Dosisreduktion von 10 auf 5 mg und eine Dosissteigerung von 5 auf 10 mg Carteolol gleich häufig durchzuführen, wurde nicht erreicht. Tatsächlich wurde in zwei Fällen zuerst die niedrigere Dosis und in acht Fällen zuerst die höhere Dosis verordnet.

2.3 ABLAUF DER STUDIE

Vorweg Feststellung der Ein- und Ausschlußkriterien.

1. Untersuchung während Behandlung mit dem bisher eingesetzten β -Rezeptorenblocker Atenolol oder Propranolol.
2. Unmittelbar nach Abschluß der ersten Untersuchung Umstellung auf Carteolol im angegebenen Dosisverhältnis. Erneute Untersuchung nach einer Woche (minimal zwei bis maximal vierzehn Tagen) Behandlung mit Carteolol.
3. a) Ende der Studie
 - b) Dosisverdoppelung von 5 auf 10 mg täglich, wenn aufgrund der klinischen Befunde wünschenswert und vertretbar und wenn der Patient weiterhin kooperationswillig ist. Diese Entscheidung ist unabhängig vom Ergebnis des zu diesem Zeitpunkt noch nicht ausgewerteten Langzeit-EKG.
 - c) Dosishalbierung von 10 auf 5 mg, wenn dies aufgrund der klinischen Befunde wünschenswert und vertretbar ist und wenn der Patient weiterhin kooperationswillig ist. Diese Entscheidung ist ebenfalls unabhängig vom Ergebnis des

zu diesem Zeitpunkt noch nicht ausgewerteten Langzeit-EKG.

- 4) Im Anschluß an 2., 3b) oder 3c) Umstellung auf Atenolol (falls in der ersten Phase Propranolol) oder auf Propranolol (falls in der ersten Phase Atenolol). Bei vier Patienten wurde Carteolol sowohl mit Atenolol als auch mit Propranolol verglichen. Ausgeschlossen von Phase 4 sind Patienten, die Carteolol gegenüber dem vorher verwendeten β -Blocker eindeutig vorziehen und bei denen Carteolol gegenüber dem vorher eingesetzten β -Blocker klinisch eindeutig vorteilhaft ist. Voraussetzung für die Durchführung der Phase 4 ist ein Weiterbestehen der Kooperationsbereitschaft.

Jede Untersuchungsphase dauert durchschnittlich eine Woche.

2.4 UNTERSUCHUNGEN

Am Ende von Phase 1 bis 4 werden untersucht:

1. Änderung des Befindens nach der Anamnese (Häufigkeit einer Angina pectoris, andere Herzsensationen, Herzklopfen, Nitroglycerinverbrauch, Schlafverhalten, Allgemeinbefinden).
2. Gewicht. Puls und Blutdruck im Sitzen. Verlaufskontrolle von Normabweichungen bei der körperlichen Untersuchung (Beinödeme, Extrasystolen etc.).
3. Langzeit-EKG, Beginn 14.00 Uhr (12.00 bis 15.00 Uhr), Laufzeit 14 Stunden. Kurz nach Anlegen des Langzeit-EKG Treppensteigen, wobei Stufenzahl und Geschwindigkeit je nach Belastbarkeit vorher festgelegt sind.
4. Am nächsten Morgen nach Abgeben des Bandspeicher-EKG (mit Patientenprotokoll) Routine-EKG mit zwölf Ableitungen, etwa zwei Stunden nach der morgendlichen Medikamenteneinnahme, Besprechung und Verordnung der weiteren Therapie.

AUSWERTUNG DES LANGZEIT-EKG:

1. Niedrigste Herzfrequenz (verifiziert) als entscheidende Meßgröße für die statistische Auswertung
2. Niedrigster Stundendurchschnitt
3. Durchschnittliche Herzfrequenz ab Beginn der Nachtruhe
4. Durchschnittliche Herzfrequenz bis zum Beginn der Nachtruhe
5. Höchster Stundendurchschnitt
6. Vierthöchste Herzfrequenz
7. Dritthöchste Herzfrequenz (Abstand von 6 mindestens 10 Minuten)
8. Zweithöchste Herzfrequenz (Abstand von 7 mindestens 10 Minuten)
9. Höchste Herzfrequenz (verifiziert, Abstand von 8 mindestens 10 Minuten)
10. Zahl der supraventrikulären Extrasystolen (automatische Auswertung, kontrolliert durch Sichtauswertung)
11. Zahl der ventrikulären Extrasystolen (automatische Auswertung, kontrolliert durch Sichtauswertung)
12. Feststellung weiterer Ereignisse im Langzeit-EKG

Die Auswertung des Langzeit-EKG und des Ruhe-EKG erfolgt ohne Kenntnis der jeweiligen Therapie, also für den Untersucher blind. Der blinde Charakter der Auswertung war nicht reell, nachdem sehr bald erkennbar war, daß jeweils das Langzeit-EKG mit der höheren Herzfrequenz der Carteolol-Therapie zuzuordnen war.

VERWENDETE GERÄTE:

1. Blutdruckmessung mit einem Quecksilbermanometer, jeweils im gleichen Raum zur gleichen Tageszeit, möglichst durch den gleichen Untersucher.
2. 12-Kanal-Ruhe-EKG mit Siemens Cardirex 6 T (Düsenschreiber, 50 mm/sec Schreibgeschwindigkeit).
3. Langzeit-EKG: Hellige Memoport 1, Verwendung von Hitachi-Cassetten (Laufzeit 14 Stunden, normal BIAS, DL 120) Frequenzregistrierung auf einem Zweikanalkompensationsschreiber (Tohshin Electron, Rikadenki Group).

ABBRUCH DER UNTERSUCHUNG

Die Untersuchung wird nach dem Versuchsprotokoll abgebrochen:

1. Bei relevanten klinischen Nebenwirkungen
2. Bei Unverträglichkeit eines der verwendeten β -Rezeptorenblocker
3. Bei Abbruch der Behandlung durch den Patienten
4. Bei Auftreten einer intermittierenden Erkrankung, die voraussichtlich Herzfrequenz, Blutdruck und Pharmakokinetik der verwendeten β -Blocker beeinflusst
5. Bei notwendigen Therapieänderungen, die voraussichtlich Herzfrequenz und Blutdruck beeinflussen oder die Pharmakokinetik der verwendeten β -Blocker beeinflusst.

Tatsächlich mußte die Untersuchung in keinem Fall abgebrochen werden. Alle Patienten, bei denen die Untersuchung geplant war, stimmten der Untersuchung zu. Keiner der Patienten hat die Untersuchung vorzeitig abgebrochen. Mit dem dargestellten Versuchsprotokoll sollten im einzelnen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Liegt die im Langzeit-EKG erfaßte niedrigste Herzfrequenz unter der Behandlung mit Carteolol signifikant höher
 - a) als unter der Behandlung mit Atenolol und
 - b) als unter der Behandlung mit Propranolol?
2. Ist die höchste Herzfrequenz (Belastungsherzfrequenz) unter Carteolol ebenso niedrig
 - a) wie unter Behandlung mit Atenolol oder
 - b) wie unter Behandlung mit Propranolol (oder liegt sie signifikant höher)?
3. Bewirkt die höhere Dosis von Carteolol (10 mg täglich) im Vergleich zur niedrigeren Dosis (5 mg täglich) eine stärkere Senkung der Belastungsherzfrequenz (betablockierende Wirkung) und eine stärkere Senkung der Ruheherzfrequenz (betablockierende Wirkung) oder eine Erhöhung der Ruheherzfrequenz (ISA)?
4. Ist Carteolol im Vergleich zu Propranolol und Atenolol bei dem vorgegebenen Dosisverhältnis ebenso wirksam oder aufgrund der ISA weniger wirksam? Beurteilung aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer mit Vorbehalt.

5. Wieviele Patienten bemerkten die Umstellung von einem β -Blocker ohne ISA auf Carteolol? Tolerieren alle Patienten die Umstellung auf Carteolol? Beurteilung der Nebenwirkungen von Propranolol, Atenolol und Carteolol mit Vorbehalt, da nur Patienten in die Untersuchung aufgenommen werden, die den zuerst verordneten β -Blocker bisher toleriert haben.

2.5 STATISTISCHE METHODEN:

Angewendet wird der Student-t-Test für verbundene Stichproben. Entscheidende Meßgröße ist die niedrigste Herzfrequenz im Langzeit-EKG.

2.6 ZUSÄTZLICHE UNTERSUCHUNGSSERIEN:

Zusätzlich zu den in Tabelle 6 unter 1 - 3 aufgelisteten Untersuchungsserien wurden die unter 4 - 6 aufgelisteten Untersuchungsserien durchgeführt.

Serie	Medikament 1 Dosisbereich mittl. Dosis	Medikament 2 Dosisbereich mittl. Dosis	Dosisrelation Med 1: Med 2	Anzahl der Vergleiche
1	Atenolol 50 - 200 85 mg	Carteolol 5 - 20 8,5 mg	10:1	10
2	Metoprolol 100-200 140 mg	Carteolol 10 - 20 14 mg	10:1	5
3	Propranolol 40-160 92 mg	Carteolol 5 - 20 11,5 mg	8:1	10
4	Pindolol 10 - 15 11 mg	Carteolol 10 - 15 11 mg	1:1	6
5	Carteolol 5 mg	Carteolol 10 mg	1:2	10
6	kein β -Blocker 0 mg	Carteolol 5 - 20 13 mg	-	5

Tabelle 6 Dosierungsbereiche, mittlere Dosierungen und Dosisrelationen in den sechs Versuchsserien

Tabelle 7 zeigt die Unterschiede der verwendeten

β - Rezeptorenblocker

	ISA	β_1	$t^{1/2}$	VK	% U
Atenolol	nein	ja	5 - 7	0,015	95
Metoprolol	nein	ja	3 - 4	0,98	3
Propranolol	nein	nein	3 - 4	20,2	1
Pindolol	ja	nein	3 - 4	0,82	40
Carteolol	ja	nein	5 - 7	0,214	65

Tabelle 7: Unterschiede der verwendeten β -Rezeptorenblocker

ISA = sympathomimetische Eigenwirkung. $\beta_1 = \beta_1$ - Selektivität.

$t^{1/2}$ = Plasmahalbwertszeit. VK = Octanol/Pufferverteilungskoeffizient bei pH 7,4 und 37°, für Carteolol bei 20°.

% U = Anteil der unverändert renal ausgeschiedenen Substanz (1, 7, 11, 23).

Ein- und Ausschlusskriterien, Ablauf der Studie, Konstanz der Begleittherapie, Untersuchungen und Auswertung war bei diesen zusätzlichen Serien wie oben im Protokoll angegeben. Auch in diesen Serien mußte kein Versuch abgebrochen werden.

Bei den weiter oben beschriebenen zwanzig Patienten handelt es sich um die Patienten, bei denen in insgesamt 25 Paarvergleichen ein β -Rezeptorenblocker ohne ISA (Atenolol, Propranolol oder Metoprolol) mit Carteolol verglichen wurde. Von diesen zwanzig Patienten wurde bei einem Atenolol, Metoprolol und Propranolol mit Carteolol verglichen, bei zwei Patienten Atenolol und Propranolol mit Carteolol und bei einem Patienten Atenolol und Metoprolol mit Carteolol verglichen. Diese Patienten brauchten das Einschlusskriterium Bradykardie mit Herzfrequenz unter 50 Schlägen/min nur bei dem ersten Paarvergleich erfüllen.

Insgesamt bereitete die Durchführung dieser Untersuchung wenig Schwierigkeiten. Nur ein Langzeit-EKG, das vor Therapieumstellung nicht ausgewertet war, war aus technischen Gründen nicht auswertbar, so daß ein Paarvergleich entfiel. Von einem Langzeit-EKG waren nur sieben statt vierzehn Stunden auswertbar. In diesem Fall wurden auch von dem Vergleichs-EKG nur die ersten sieben Stunden berücksichtigt. Bei keinem der Patienten änderten sich während der Studie die Lebens- oder

Arbeitsumstände entscheidend, ebenso traten bei keinem der Patienten während der Studie eine Verschlimmerung einer vorbestehenden Erkrankung oder eine neue Erkrankung auf, die den Ablauf der Studie hätte beeinträchtigen können.

3. ERGEBNISSE

3.1 ROUTINE-EKG

Bei vergleichender Ausmessung der Zeitintervalle aus den Routineelektrokardiogrammen in den Serien mit den 10 Paar-Vergleichen ergab sich folgendes:

	HF	PQ	QRS	QT
	min ⁻¹	sec	sec	sec
Atenolol	48	0,19	0,09	0,45
Carteolol	62	0,18	0,09	0,41
Diff	+14	- 0,01	± 0,00	- 0,04
Propranolol	52	0,19	0,09	0,42
Carteolol	62	0,18	0,09	0,39
Diff	+10	- 0,01	± 0,00	- 0,03
Carteolol 5	60	0,18	0,09	0,41
Carteolol 10	60	0,18	0,09	0,41
Diff	± 0	± 0,00	± 0,00	± 0,00

Tabelle 8. Mittelwerte aus dem Routine-EKG.

Die Zunahme der Herzfrequenz mit Umstellung von Atenolol auf Carteolol war etwas ausgeprägter als mit der Umstellung von Propranolol auf Carteolol. Schon nach dem Ruhe-EKG war eine frequenzsteigernde Wirkung der ISA von Carteolol in 19 von 20 Paar-Vergleichen erkennbar.

Die Frequenzsteigerung ging, der Tendenz nach, mit einer Verkürzung des PQ-Intervalles einher. In den 20 Paar-Vergleichen nahm die vergleichend ausgemessene PQ-Zeit in einem Fall um 1 csec zu, blieb in 10 Fällen unverändert, nahm in 6 Fällen um 1 csec und in 3 Fällen um 2 csec ab. Die QRS-Dauer blieb in allen Fällen unverändert.

Die nicht frequenzkorrigierte QT-Zeit nahm bei dem einen Patienten mit "paradoxem" Frequenzverhalten (Frequenzabfall unter Carteolol) zu, blieb in zwei Fällen unverändert und nahm in allen übrigen Fällen um 0,02 - 0,08 sec ab. Die frequenzkorrigierte QT-Zeit nahm mit Umstellung von Atenolol auf Carteolol und mit Umstellung von Propranolol auf Carteolol jeweils im Durchschnitt um 2 % zu. Damit ist eine zusätzliche antiarrhythmische Wirkkomponente der Klasse III, wie sie für Sotalol beschrieben ist, für Carteolol nicht erkennbar.

Beim Vergleich von Carteolol 5 mg und Carteolol 10 mg ergaben sich im Ruhe-EKG keine Unterschiede.

Bei den Pulszählungen während der klinischen Untersuchung nahm die Pulsfrequenz mit Umstellung von Atenolol auf Carteolol im Durchschnitt um 11 Schläge/min zu (Zunahme in allen 10 Fällen). Wiederum war die Zunahme der Pulsfrequenz mit Umstellung von Propranolol auf Carteolol geringer (Zunahme im Mittel um 4 Schläge/min).

3.2 LANGZEIT-EKG

Die aus dem Langzeit-EKG ermittelten Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammenfassend dargestellt. Mit der Umstellung von einem Beta-Blocker ohne ISA (Atenolol, Propranolol und Metoprolol) nahmen die niedrigste Herzfrequenz im Langzeit-EKG, der niedrigste Stundendurchschnitt, die durchschnittliche Herzfrequenz in der Nacht, die durchschnittliche Herzfrequenz tagsüber und der höchste Stundendurchschnitt jeweils statistisch signifikant zu. Die höchsten Herzfrequenzen im Langzeit-EKG (MAX 1 bis MAX 4) nahmen dagegen nur geringfügig zu; diese Zunahme war gelegentlich statistisch signifikant.

Beim Vergleich von Atenolol mit Carteolol wird deutlich, daß die absolute und relative Steigerung der Herzfrequenz durch die ISA um so ausgeprägter ist, je niedriger die Herzfrequenz liegt. Die niedrigsten Herzfrequenzen und die nächtlichen Herzfrequenzen nahmen um etwa 25 % zu, die Herzfrequenz tagsüber um 16 % und der höchste Stundendurchschnitt um 10 %, während die maximalen Herzfrequenzen sich nicht eindeutig richtungsgebunden änderten.

Mit der Umstellung von Propranolol auf Carteolol war die Steigerung der niedrigsten Herzfrequenz nicht ganz so ausgeprägt. Die Zunahme der Herzfrequenz war über den ganzen Bereich der Ausgangsfrequenzen etwa gleichmäßig. Auch die Steigerung der maximalen Herzfrequenzen war in dieser Serie statistisch signifikant.

Mit der Umstellung von Metoprolol auf Carteolol (in dieser Serie von nur 5 Patienten) war die Erhöhung der niedrigsten Herzfrequenzen wieder sehr deutlich. Auch bei den hohen Herzfrequenzen war eine Erhöhung noch erkennbar, allerdings bei der kleinen Fallzahl nicht immer statistisch signifikant.

Insgesamt war die Auswirkung der sympathomimetischen Wirkung bei niedrigen Herzfrequenzen regelmäßig zu beobachten und ausgeprägt.

Beim Vergleich von Pindolol und Carteolol, beides Beta-Rezeptorenblocker mit einer deutlichen sympathomimetischen Eigenwirkung, ergaben sich keine eindeutigen Unterschiede. Allenfalls lag die Herzfrequenz unter Carteolol minimal, aber nicht signifikant niedriger als unter Pindolol.

Bei Vergleich von 5 und 10 mg Carteolol ergaben sich keine Unterschiede. Weder lag die niedrigste Herzfrequenz unter der höheren Dosis (aufgrund einer stärkeren sympathomimetischen Eigenwirkung) höher, noch lag die höchste Herzfrequenz unter der höheren Dosis (aufgrund einer stärkeren betablockierenden Wirkung) niedriger. Dies bestätigt im Prinzip den sehr flachen Dosiswirkungsverlauf für Betarezeptorenblocker mit sympathomimetischer Eigenwirkung.

Bei fünf Patienten, bei denen Carteolol gegen eine Phase ohne Therapie mit Betarezeptorenblockern untersucht wurde,

änderten sich die niedrigen Frequenzen nicht richtungsgebunden, allenfalls kam es zu einer geringfügigen Zunahme. Dies ist dadurch zu erklären, daß die betastimulierende Eigenwirkung in dieser Situation die betablockierende Wirkung mehr als aufhebt. Die durchschnittliche Herzfrequenz tagsüber blieb unverändert, so daß sich in dieser Situation betablockierende und betastimulierende Wirkung gerade aufhoben. Bei zunehmend höherer Herzfrequenz kam es zu einer zunehmend ausgeprägten Senkung der Herzfrequenz, jetzt offensichtlich durch Überwiegen der betablockierenden Wirkung. Von diesen fünf Patienten hatten drei eine niedrigste nächtliche Herzfrequenz von weniger als 50/min ohne Betablocker-Therapie. Bei diesen drei Patienten kam es zu einem Anstieg der niedrigsten nächtlichen Herzfrequenz mit der Carteolol-Behandlung.

Faßt man die ersten drei Serien mit Umstellung von einem Betablocker ohne ISA auf Carteolol zusammen, so ergibt sich im Mittel eine Zunahme der niedrigsten Herzfrequenz um 10 Schläge/min. Schlüsselt man diese 25 Paar-Vergleiche nach der verordneten Tagesdosis von Carteolol auf, ergibt sich folgendes Bild:

Nach 5 mg Carteolol (n=6) Zunahme um 11,
nach 10 mg Carteolol (n=14) Zunahme um 9 und
nach 20 mg Carteolol (n=5) Zunahme um 12 Schläge/min.

Eine Dosisabhängigkeit der frequenzsteigernden Wirkung der sympathomimetischen Eigenwirkung von Carteolol war demnach in dem verwendeten Dosisbereich nicht erkennbar.

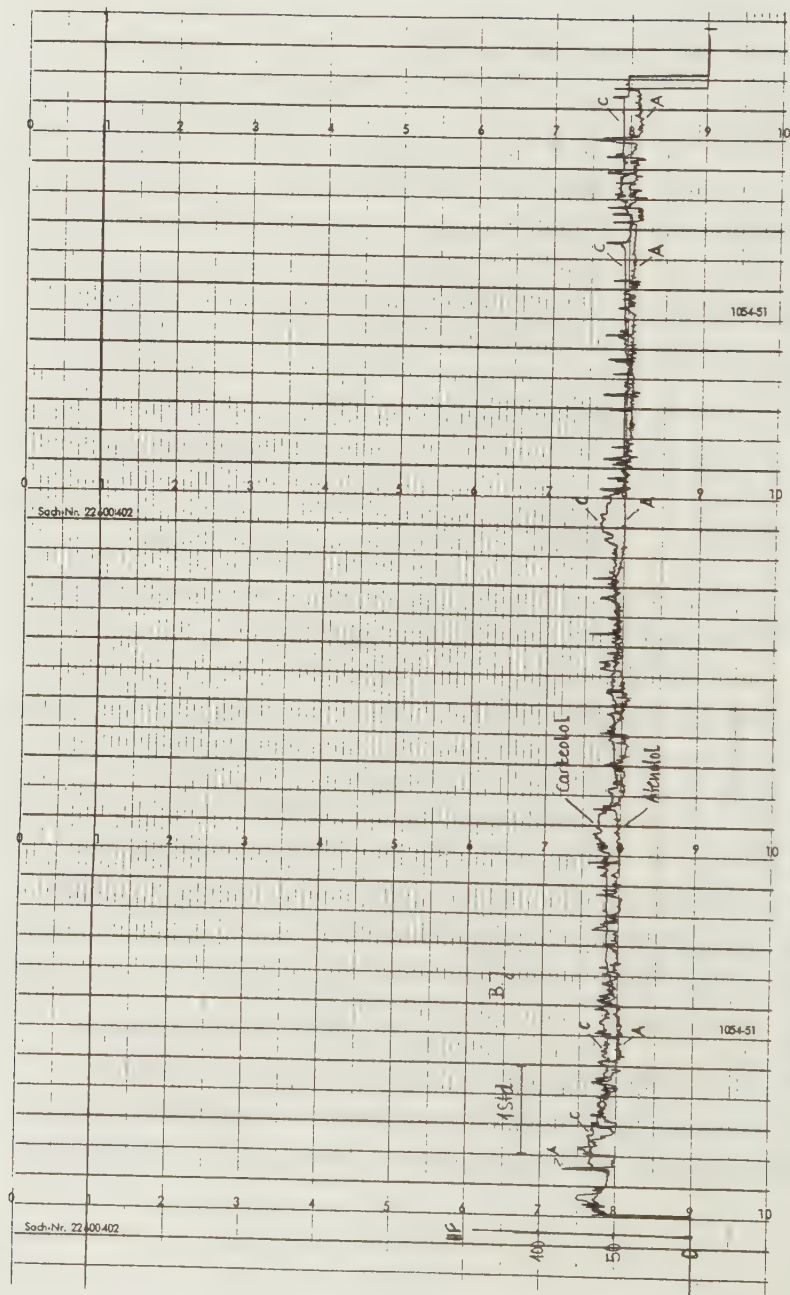


Abb. 1 Parallelvergleich der Herzfrequenzen unter Carteolol und Atenolol im Langzeit-EKG

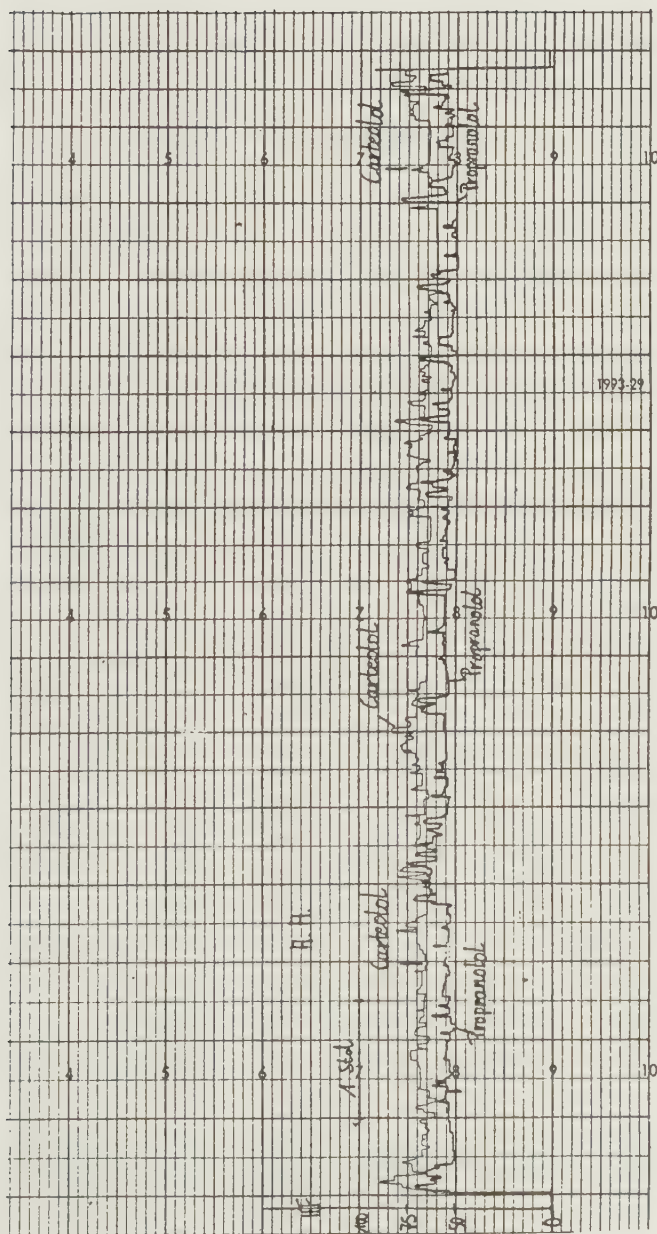


Abb. 2 Parallelvergleich der Herzfrequenzen unter Carteolol und Propranolol im Langzeit-EKG

Die Frage, ob die sympathomimetische Eigenwirkung von Carteolol ebenso ausgeprägt ist wie die von Pindolol, ergibt sich aus dem direkten Vergleich dieser beiden Substanzen (s. oben) und durch den Vergleich der hier dargestellten Untersuchungsserien mit früheren Untersuchungsserien an Patienten, die nach den gleichen Auswahlkriterien ausgesucht und behandelt wurden.

Niedrigste Herzfrequenz (Langzeit-EKG)

	n	Ko	Pin	Diff	n	Ko	Cart	Diff
Atenolol	15 ¹⁾	42	55	<u>+13</u>	10 ³⁾	43	54	<u>+11</u>
Metoprolol	10 ²⁾	44	57	<u>+13</u>	5 ³⁾	40	54	<u>+14</u>
Propranolol	10 ¹⁾	40	48	<u>+8</u>	10 ³⁾	46	53	<u>+7</u>

Tabelle 9 1) nach 9;

2) unpublizierte Ergebnisse

3) eigene Ergebnisse

Tabelle 10

Med.1
Med.2
Diff.
Sign.

	MAX 1	MAX 2	MAX 3	MAX 4	MAX/h	tags	nachts	MIN/h	MIN
Aten.	102 (23)	91 (13)	88 (12)	84 (12)	68 (9)	61 (6)	51 (4)	48 (4)	43 (5)
Cart.	99 (22)	94 (16)	91 (14)	88 (13)	75 (8)	71 (8)	64 (7)	60 (7)	54 (7)
Diff.	-3 (11)	+3 (11)	+3 (10)	+4 (8)	+7 (6)	+10 (7)	+13 (5)	+12 (5)	+11 (4)
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001
Prop.	92 (14)	87 (12)	83 (11)	81 (10)	69 (8)	63 (7)	55 (6)	52 (5)	46 (8)
Cart.	102 (8)	97 (9)	93 (9)	90 (10)	79 (9)	73 (8)	65 (7)	61 (7)	53 (8)
Diff.	+10 (10)	+10 (6)	+10 (8)	+9 (8)	+10 (9)	+10 (8)	+10 (6)	+9 (7)	+7 (5)
p	0.01	0.001	0.001	0.005	0.005	0.002	0.001	0.001	0.001
Meto.	87 (12)	83 (12)	79 (11)	75 (10)	62 (9)	57 (8)	49 (8)	46 (9)	40 (8)
Cart.	95 (17)	94 (13)	89 (15)	86 (14)	76 (11)	70 (11)	62 (9)	58 (9)	54 (8)
Diff.	+8 (15)	+11 (11)	+10 (12)	+11 (13)	+14 (10)	+13 (5)	+13 (2)	+12 (1)	+14 (3)
p	n.s.	0.05	n.s.	n.s.	0.02	0.005	0.001	0.001	0.001
Pind.	103 (11)	96 (11)	94 (12)	92 (11)	80 (10)	73 (9)	65 (7)	62 (6)	53 (6)
Cart.	101 (10)	95 (9)	91 (9)	89 (8)	78 (11)	71 (9)	64 (9)	60 (8)	50 (6)
Diff.	-2 (7)	-1 (8)	-3 (6)	-3 (6)	-2 (4)	-2 (3)	-1 (5)	-2 (4)	-3 (3)
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
C.5	95 (13)	90 (11)	87 (10)	85 (11)	75 (10)	70 (9)	65 (10)	61 (8)	54 (6)
C.10	94 (13)	89 (10)	86 (9)	84 (9)	73 (6)	68 (5)	63 (6)	59 (6)	54 (6)
Diff.	-1 (7)	-1 (8)	-1 (8)	-1 (8)	-2 (8)	-2 (6)	-2 (6)	-2 (6)	+0 (4)
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0	127 (26)	114 (22)	106 (17)	102 (16)	81 (11)	74 (8)	59 (9)	55 (9)	52 (8)
Cart.	110 (21)	100 (15)	96 (14)	92 (14)	79 (11)	74 (10)	63 (8)	60 (8)	54 (9)
Diff.	-17 (7)	-14 (10)	-10 (9)	-10 (7)	-2 (10)	+0 (5)	+4 (6)	+5 (7)	+2 (8)
p	0.02	0.05	n.s.	0.05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Serie	HF	$\bar{x}$	n	$\sqrt{n}$	SD	$\frac{SD}{\sqrt{n}}$	$\frac{\bar{t}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}}$	p <
Atenolol								
Max	1	-2.70	10	3.16	10.87	3.439	-0.785	n.s.
Max	2	+3.60	10	3.16	11.23	3.553	1.013	n.s.
Max	3	+3.70	10	3.16	9.63	3.047	1.214	n.s.
Max	4	+3.80	10	3.16	8.20	2.594	1.464	n.s.
Max/ h		+7.20	10	3.16	6.03	1.908	3.773	0.002
tags		+9.70	10	3.16	7.33	2.319	4.182	0.001
nachts		+12.50	10	3.16	5.44	1.721	7.263	0.001
min/h		+12.40	10	3.16	5.10	1.613	7.687	0.001
min		+11.00	10	3.16	4.45	1.408	7.812	0.001
Propranolol								
Max	1	+9.80	10	3.16	10.89	3.446	2.843	0.01
Max	2	+9.70	10	3.16	6.52	2.063	4.701	0.001
Max	3	+10.40	10	3.16	7.76	2.455	4.236	0.001
Max	4	+8.90	10	3.16	8.25	2.610	3.409	0.005
Max/ h		+9.70	10	3.16	8.72	2.759	3.515	0.005
tags		+9.70	10	3.16	8.07	2.553	3.799	0.002
nachts		+10.00	10	3.16	6.45	2.041	4.899	0.001
min/h		+9.40	10	3.16	6.75	2.136	4.400	0.001
min		+7.40	10	3.16	5.10	1.613	4.587	0.001
Metoprolol								
Max	1	+7.60	5	2.24	15.31	6.834	6.834	n.s.
Max	2	+10.80	5	2.24	10.99	4.906	4.906	0.05
Max	3	+9.60	5	2.24	11.84	5.285	5.285	n.s.
Max	4	+10.60	5	2.24	13.16	5.875	5.875	n.s.
Max/ h		+14.40	5	2.24	9.91	4.424	4.424	0.02
tags		+12.60	5	2.24	5.68	2.535	2.535	0.005
nachts		+12.60	5	2.24	1.52	0.678	0.678	0.001
min/h		+12.40	5	2.24	1.14	0.508	0.508	0.001
min		+13.80	5	2.24	3.27	1.459	1.459	0.001

Tabelle: 11

Serie	HF	$\bar{x}$	n	$\sqrt{n}$	SD	$\frac{Sx}{\sqrt{n}}$	$\frac{\bar{t}}{\frac{x}{Sx}}$	p<
Carteolol								
	Max 1	-1.10	10	3.16	6.90	2.183	0.503	n.s.
	Max 2	-0.70	10	3.16	7.87	2.490	0.281	n.s.
	Max 3	-1.00	10	3.16	7.86	2.487	0.402	n.s.
	Max 4	-0.80	10	3.16	7.67	2.427	0.329	n.s.
	Max/h	-2.20	10	3.16	8.30	2.626	0.837	n.s.
	tags	-2.00	10	3.16	6.07	1.920	1.041	n.s.
	nachts	-2.00	10	3.16	7.39	2.338	0.855	n.s.
	min/h	-2.00	10	3.16	5.85	1.851	1.080	n.s.
	min	-0.00	10	3.16	3.77	1.193	0.00	n.s.
0								
	Max 1	+16.80	5	2.24	7.40	3.30	5.09	0.005
	Max 2	+13.60	5	2.24	10.01	4.47	3.04	0.02
	Max 3	+9.60	5	2.24	8.88	3.96	2.42	0.05
	Max 4	+10.00	5	2.24	7.07	3.16	3.16	0.02
	Max/h	+1.60	5	2.24	9.76	4.36	0.37	n.s.
	tags	0.00	5	2.24	5.48	2.45	0.00	n.s.
	nachts	-4.00	5	2.24	6.00	2.68	1.49	n.s.
	min/h	-5.00	5	2.24	6.78	3.03	1.65	n.s.
	min	-2.00	5	2.24	7.52	3.36	0.60	n.s.
Pindolol								
	Max 1	-1.67	6	2.45	7.06	2.881	-0.579	n.s.
	Max 2	-0.83	6	2.45	8.28	3.379	-0.245	n.s.
	Max 3	-3.33	6	2.45	6.38	2.604	-1.278	n.s.
	Max 4	-3.16	6	2.45	6.31	2.575	-1.227	n.s.
	Max/h	-2.34	6	2.45	4.03	1.644	-1.423	n.s.
	tags	-2.00	6	2.45	3.16	1.289	-1.551	n.s.
	nachts	-1.33	6	2.45	4.93	2.012	-0.661	n.s.
	min/h	-2.50	6	2.45	3.89	1.587	-1.575	n.s.
	min	-3.33	6	2.45	3.44	1.404	-2.371	0.05

Tabelle: 12

3.3 WIRKSAMKEIT

Mit der Umstellung von Atenolol oder Propranolol oder Metoprolol auf Carteolol ergaben sich keine richtungsgebundenen Änderungen folgender Meßgrößen:

Zahl der supraventrikulären Extrasystolen im Langzeit-EKG

Zahl der ventrikulären Extrasystolen im Langzeit-EKG

Körpergewicht

Systolischer Blutdruck

Diastolischer Blutdruck.

3.4 VERTRÄGLICHKEIT

Einige der Patienten bemerkten die Umstellung von einem Betablocker ohne ISA auf Carteolol.

	von 20 Patienten	von 25 Umstellungen
Subjektiv unverändert	11	14
Schnellerer Puls bemerkt	4 ¹⁾	5
Weniger Müdigkeit	5 ²⁾	6

Tab.13: Änderungen des subjektiven Befindens bei Umstellung von einem Beta-Blocker ohne ISA auf Carteolol. ¹⁾: davon ein Patient mit vorübergehender Zunahme einer Angina pectoris. ²⁾: davon zwei Patienten mit Abnahme von Schwindel und ein Patient mit Zunahme von Einschlafstörungen (persistierend, wie vor Therapie mit Beta-Blockern).

Neun von 20 Patienten bemerkten bei insgesamt elf von 25 Umstellungen der Medikation (zehnmal von Atenolol, zehnmal von Propranolol, fünfmal von Metoprolol auf Carteolol) subjektive Änderungen.

Vier Patienten bemerkten einen schnelleren Puls unter der Medikation mit Carteolol, der jedoch in keinem Fall als besonders lästig empfunden wurde. Ein Patient bemerkte sowohl bei der Umstellung von Atenolol auf Carteolol, als auch nach dem Wechsel von Metoprolol zu Carteolol einen schnelleren Puls, aber nicht bei der Umstellung von Propranolol auf Carteolol.

Fünf Patienten gaben an, weniger Müdigkeit unter Carteolol zu verspüren als unter einem Beta-Blocker ohne ISA. Ein Patient gab an, daß er nach der Umstellung von Atenolol auf Carteolol weniger Müdigkeit verspürte, aber nicht nach der Umstellung von Propranolol auf Carteolol. Ein weiterer Patient bemerkte nach der Umstellung auf Carteolol weniger Müdigkeit als vorher unter Atenolol und Propranolol. Bei keinem Patienten mußte Carteolol wegen subjektiver Unverträglichkeit (oder anderer Nebenwirkungen) abgesetzt werden.

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

4.1 METHODENKRITIK

Die in Abschnitt 3.1 dargestellten vergleichenden Ergebnisse aus dem Routine-EKG wurden durch vergleichende Messungen ermittelt. Die Elektrokardiogramme der einzelnen Patienten wurden nebeneinander ausgewertet, da ansonsten keine so hohe Übereinstimmung zu erzielen wäre. In jedem EKG lag Sinusrhythmus vor; in keinem der EKGs lagen Kurven mit nur Vorhofrhythmus vor, so daß die Messung der PQ-Zeit keine starken Schwankungen zeigte. Die QRS-Dauer blieb in allen Fällen gleich. Die nicht korrigierte QT-Zeit nahm mit der Frequenzerhöhung nach Umstellung auf einen Betablocker mit ISA erwartungsgemäß ab. Bei den mittleren Herzfrequenzen von 48 bzw. 62 wurde eine QT-Zeit von 0,45 bzw. 0,41 im Mittel gemessen. Der Sollwert der QT-Zeit beträgt bei einer Herzfrequenz von 48 0,43 sec und bei einer Herzfrequenz von 62 0,38 sec. Die tatsächliche Verkürzung der QT-Zeit um 0,04 sec entspricht damit in etwa der erwarteten Verkürzung der QT-Zeit um 0,05 sec (für den Vergleich von Atenolol mit Carteolol, s. Tabelle 8).

Beim Vergleich von Propranolol mit Carteolol nahm die Herzfrequenz um 10 Schläge/min zu, die QT-Zeit um 0,03 sec ab. Bei dieser Frequenzsteigerung wäre eine Verkürzung der QT-Zeit von 0,41 auf 0,38, also um die gefundenen 0,03 sec zu erwarten.

Da weder Atenolol noch Propranolol eine antiarrhythmische Wirkkomponente der Klasse III besitzen, ist aus dem Verhalten der QT-Zeit ableitbar, daß Carteolol ebenso keine antiarrhythmische Wirkkomponente der Klasse III (die zu einer QT-Verlängerung führen würde) besitzt.

Aus technischen Gründen und Kostengründen wurden Langzeit-elektrokardiogramme nur über 14 Stunden aufgezeichnet.

Ebenfalls aus organisatorischen Gründen lag der Beginn des Langzeit-EKGs meist bei 14.00 Uhr, so daß die Aufzeichnungen im Durchschnitt bis 4.00 Uhr am nächsten Morgen liefen. Damit ist die frühmorgendliche Phase, in der die allerniedrigsten Herzfrequenzen zu erwarten sind, nicht immer erfaßt. Die niedrigsten Herzfrequenzen im Verlauf eines Tages könnten also im Einzelfall noch minimal niedriger liegen als festgestellt.

Beginn der Aufzeichnung und Dauer der Aufzeichnung schwankten in aller Regel um weniger als eine Stunde. Der ursprüngliche Plan, das zweite Langzeit-EKG knapp eine Woche nach Therapieumstellung am gleichen Wochentag durchzuführen scheiterte oft daran, daß mehr stationäre Patienten als erwartet untersucht wurden, bei denen eine längere Liegedauer ohne zusätzliche diagnostische oder therapeutische Maßnahmen nicht vertretbar war.

Die einzelnen ermittelten Herzfrequenzen wurden aus einer fortlaufenden Frequenzregistrierung ermittelt. Vereinzelt kam es vor, daß Extrasystolen mit kleinem R-Ausschlag nicht mitgezählt wurden oder daß Artefakte als QRS-Komplexe mitgezählt wurden. Diese potentiellen Fehler wurden in aller Regel durch eine Sichtauswertung korrigiert. Die niedrigste und die höchste Herzfrequenz in jedem Langzeit-EKG wurde durch Registrierung eines Streifens mit 25 mm/sec verifiziert.

Die Reproduzierbarkeit der Methode, Langzeit-EKG, die in einer früheren vergleichbaren Untersuchungsreihe ermittelt wurde, war ausreichend. Bei Wiederholung von zehn Untersuchungen ohne Therapieänderung nahm die niedrigste Herzfrequenz im Durchschnitt von 50 auf 48 um 2 Schläge/min (mit der sehr kleinen Standardabweichung von 3) ab. (14, 8). Dies weist nicht nur eine ausreichende, sondern eine sehr gute Reproduzierbarkeit aus, wohl in erster Linie durch sehr gleichmäßige Untersuchungsbedingungen bei klinisch stabilen Patienten bedingt.

Die statistische Untersuchung verschieden großer Vergleichsgruppen (Atenolol versus Carteolol bei zehn Patienten, Propranolol versus Carteolol bei zehn Patienten, Carteolol 5 mg täglich versus Carteolol 10 mg täglich bei zehn Patienten, Metoprolol versus Carteolol bei fünf Patienten, Pindolol versus Carteolol bei sechs Patienten und "keine Therapie" versus Carteolol bei fünf Patienten) sind für die einzelnen Frage-

stellungen ausreichend. Aufgrund der statistisch signifikanten Ergebnisse (bzw. annähernder Gleichheit der Daten bei fehlendem statistisch signifikantem Unterschied) waren größere Untersuchungsserien nicht erforderlich. Insbesondere in der Metoprololgruppe war die Änderung der Herzfrequenz nach Umstellung auf Carteolol so gleichmäßig bei allen Patienten, daß trotz der kleinen Zahl von fünf Patienten eine hohe Signifikanz errechnet wurde. Dies ist auch an einer sehr kleinen Standardabweichung der Differenz erkennbar (s. Tabelle 10).

Die vergleichende Prüfung der antihypertensiven und antianginösen Wirksamkeit von Carteolol mit den anderen Betarezeptorenblockern war nur eingeschränkt möglich, da nicht alle Patienten ausreichend lange beobachtet wurden. Die antianginöse Wirksamkeit blieb in allen Fällen voll erhalten (Ausnahme: ein Patient mit vorübergehender Zunahme der Angina pectoris, später über Monate gleich guter Erfolg wie früher). Speziell zur Feststellung eines partiellen Wirkverlusts der antihypertensiven Wirkung wären häufigere Blutdruckkontrollen über einen längeren Zeitraum unter gleichen Bedingungen erforderlich. Dies war bei den zehn stationär untersuchten Patienten nicht möglich. Von den ambulant untersuchten Patienten war bei zwei Patienten (die regelmäßig selbst Blutdruckmessungen durchführten) eindeutig ein geringer Blutdruckanstieg mit Umstellung von anderen Betarezeptorenblockern auf Carteolol festzustellen. Beide Patienten hatten früher mit Umstellung

von Betablockern ohne ISA auf Pindolol ebenfalls einen geringen Blutdruckanstieg. Es kann also aufgrund methodischer Mängel nicht ausgeschlossen werden, daß die ISA zu einem partiellen Wirkverlust führt.

Die Verträglichkeit ist ebenfalls nur eingeschränkt beurteilbar, da alle Patienten vorweg einen anderen Betarezeptorenblocker gut toleriert haben. Patienten mit Unverträglichkeit von Betarezeptorenblockern oder gravierenden Nebenwirkungen waren damit von vornherein ausgeschlossen. Da in einer früheren Untersuchungsserie einzelne Patienten die Umstellung auf Pindolol nicht toleriert hatten, wurden diese Patienten ebenfalls ausgeschlossen. Aus diesem Grund läßt unsere Studie keine Aussage darüber zu, ob es Patienten gibt, die Carteolol aufgrund seiner ISA nicht tolerieren, aber Betarezeptorenblocker ohne ISA tolerieren.

4.2 REGRESSIONSEFFEKT

Messungen an Lebewesen haben zu berücksichtigen, daß alle quantitativ faßbaren Meßgrößen sich mit der Zeit auch ohne Intervention ändern. Man kann also bei einem Individuum zum Meßzeitpunkt 1 einen für dieses Individuum sehr niedrigen Wert und zum Meßzeitpunkt 2 einen für dieses Individuum relativ hohen Wert messen. Je nachdem ob man bei der ersten Messung gerade einen sehr hohen oder sehr niedrigen Wert mißt, wird dieser bei der nächsten Messung wahrscheinlich niedriger oder höher liegen, also zur Mitte tendieren. Beispiel: Während ich dies schreibe, ist in München extrem schönes Wetter. Es ist also zu erwarten, daß zu einem beliebig festgesetzten späteren Zeitpunkt (z. B. zu meinem Rigorosum) nicht so schönes Wetter ist.

Untersucht man zum Zeitpunkt 1 eine Meßgröße X in einer größeren Population, werden die Untergruppen dieser Population mit extrem hohen bzw. extrem niedrigen Meßwerten bei einer späteren Untersuchung mehr oder weniger deutlich zur Mitte hin tendieren. Das Ausmaß dieser Tendenz zur Mitte, dieses Regressionseffektes, ist umso größer, je variabler der Meßwert beim einzelnen Individuum (einschließlich Meßfehler) ist und je größer der Zeitabstand zwischen den beiden Messungen ist. Ursprünglich wurde der Regressionseffekt als methodischer Fehler bei der Verlaufs-

beobachtung von Schulnoten und Körpermaßen bei Schulkindern erarbeitet. Er gilt in gleicher Weise für klinische Meßgrößen, z. B. Cholesterin, Blutdruck, Puls und Körpergewicht.

Nimmt man als Eingangskriterium für eine Untersuchung einen extrem niedrigen (oder extrem hohen Wert) einer bestimmten Meßgröße, so ist zu erwarten, daß dieser Meßwert bei der so ausgewählten Population bei wiederholter Untersuchung zum Mittelwert hin tendiert.

Man kann diesen Regressionseffekt weitgehend vermeiden, wenn man die Untersuchung, bei der das Eingangskriterium (in unserem Falle Herzfrequenz unter 50/min) erfüllt ist, ohne Therapieänderung wiederholt und die wiederholte Untersuchung als Ausgangswert vor Therapieänderung nimmt. Dabei dürfen Patienten, die bei der zweiten Untersuchung das Eingangskriterium nicht mehr erfüllen (also eine Pulsfrequenz über 50 aufweisen) nicht eliminiert werden. Gegen dieses Vorgehen bestanden bei unserer Untersuchung keine ethischen Bedenken.

Ein Regressionseffekt ist bei diesem Vorgehen insofern nicht ausgeschlossen, als über den ganzen Untersuchungszeitraum die wesentliche Meßgröße (Herzfrequenz) prinzipiell in eine

Richtung tendieren kann. Dieser Effekt dürfte in unseren Untersuchungen keine Rolle spielen. Im folgenden sei ein Beispiel für die Wichtigkeit und das Ausmaß des Regressions-effektes bei Untersuchung bradykarder Patienten dargestellt:

Aus 2000 fortlaufenden EKG-Akten wurden die Patienten ermittelt, die bei der ersten Untersuchung eine Herzfrequenz unter 50 hatten und bei denen ein EKG ohne Therapie oder ohne Therapieänderung wiederholt wurde. Bei den 15 Patienten, die diese Bedingungen erfüllten, lag die Herzfrequenz bei der zweiten Untersuchung im Mittel um sechs Schläge/min (Standardabweichung acht Schläge/min, Irrtumswahrscheinlichkeit unter 1 % nach dem Student-T-Test) höher. In der gleichen Untersuchung nahm die Herzfrequenz bei 21 Patienten mit einer Tachykardie bei der Erstuntersuchung (Herzfrequenz über 100/min) zur zweiten Untersuchung ohne Intervention um zwölf Schläge/min (Standardabweichung neun Schläge/min, Irrtumswahrscheinlichkeit unter 1 %) statistisch signifikant ab.

Dieser Regressionseffekt würde also in einer Studie wie der unseren eine deutliche Überhöhung der sympathomimetischen Wirkung von Carteolol vortäuschen, also das Ergebnis entscheidend verfälschen. In unserer Studie stieg die Herzfrequenz (nach dem Ruhe-EKG) von der Eingangsuntersuchung zur

Kontrolluntersuchung, also ohne jede Therapieänderung, im Durchschnitt von 46 auf 49 Schläge/min an. ($n = 20$ Differenz = 2,45, Standardabweichung = 4,42 nicht signifikant). Der geringere Regressionseffekt in dieser Studie im Vergleich zum oben erwähnten Beispiel ist wohl darauf zurückzuführen, daß die Patienten unter Therapie mit Betarezeptorenblockern nur geringere Schwankungen ihrer Frequenz haben, womöglich auch auf die Tatsache, daß die Mehrzahl dieser Patienten bereits seit längerem in der Klinik betreut wird und sich somit schon an die Untersuchungsbedingungen gewöhnt hat.

4.3 VERGLEICH DER ISA VON CARTEOLOL UND PINDOLOL.

Nach der vorliegenden Literatur mußte angezweifelt werden, ob die ISA von Carteolol so ausgeprägt ist wie die von Pindolol. Tabelle 9 zeigt, daß mit der Umstellung von einem Betarezeptorenblocker ohne ISA (Atenolol, Metoprolol oder Propranolol) auf Carteolol die Herzfrequenz quantitativ um etwa den gleichen Betrag ansteigt wie in früheren Untersuchungen bei der Umstellung auf Pindolol. Patientenein- und ausschlußkriterien sowie Methodik waren in der historischen Pindololgruppe mit der jetzigen Untersuchungsserie identisch. Ebenso waren die Dosisrelationen die gleichen: Atenolol: Pindolol oder Carteolol 10:1:1, Metoprolol: Pindolol oder Carteolol 10:1:1 und Propranolol zu Pindolol oder Carteolol 8:1:1.

Beim direkten Cross-over-Vergleich von Pindolol und Carteolol im Dosisverhältnis 1:1 bei sechs Patienten bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenz. Allenfalls lag die Herzfrequenz unter Carteolol (im Durchschnitt um etwa 2 Schläge/min) niedriger. Dieser Unterschied reicht bei der kleinen Fallzahl nicht, um eine geringere ISA von Carteolol (im Vergleich zu Pindolol) anzunehmen. Aus den Herzfrequenzen bei Belastung ist abzuleiten, daß die betablockierende Wirkstärke von Pindolol und Carteolol bei einer Dosisrelation von 1:1 etwa gleich stark ist (siehe Tabelle 10). Insgesamt ist festzuhalten,

daß die Ausprägung der ISA von Carteolol und Pindolol bei gleicher Dosis im üblichen klinischen Dosisbereich nicht oder nicht erkennbar unterschiedlich ist.

4.4 DOSISRELATION

Bei Vergleich einer Tagesdosis von 5 mg und 10 mg Carteolol ergaben sich keine faßbaren Unterschiede. Weder lagen die niedrigen Herzfrequenzen (aufgrund einer stärkeren ISA) bei der höheren Dosis höher noch lagen die Belastungsherzfrequenzen bei der höheren Dosis (aufgrund einer stärkeren betablockierenden Wirkung) niedriger. Offenbar haben wir uns in einem Dosisbereich bewegt, in dem die Dosiswirkungskurve für die Belastungsherzfrequenz, ein geeignetes Maß für die betablockierende Wirkstärke, schon recht flach verläuft. Ein Vergleich von Carteolol mit einer Therapiephase ohne Betarezeptorenblocker zeigt jedenfalls, daß Carteolol die Belastungsherzfrequenz effektiv senkt, während niedrige Ruheherzfrequenzen nicht geändert werden (s. Tabelle 10).

4.5 VERMINDERT DIE ISA DEN THERAPIEERFOLG?

Ob die ISA von Carteolol (oder Pindolol) den Therapieerfolg bezüglich der antianginösen oder antihypertensiven Wirkung vermindert, läßt sich aus unserer Untersuchung nicht mit Verlässlichkeit ableiten, zumal die Beobachtungsperioden zur Feststellung einer geringen Wirkungsverminderung nicht ausreichen. Nach der Literatur bleibt die Möglichkeit, daß die ISA von Betarezeptorenblockern zu einem geringfügigen Wirkverlust der antihypertensiven Wirksamkeit führt, bestehen (7, 23).

4.7 POTENTIELLE VORTEILE DER ISA

Nach den vorliegenden Untersuchungen vermindert die ISA von Betarezeptorenblockern zweifellos die durch eine Betarezeptorenblockade bedingte Bradykardie. Aus dieser zunächst rein meßtechnischen Verbesserung ergab sich bei einzelnen Patienten auch eine Besserung des subjektiven Befindens, insbesondere weniger Müdigkeit (bei fünf von zwanzig Patienten). Insofern kann die ISA von Vorteil bei Patienten sein, bei denen unter Therapie mit anderen Betarezeptorenblockern eine Bradykardie aufgetreten ist, aber auch bei Patienten, bei denen gegen eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern ohne ISA wegen einer niedrigen oder niedrig normalen Herzfrequenz Bedenken bestehen. Ein Nachteil der ISA besteht darin, daß eine Therapiekontrolle anhand der Ruheherzfrequenz kaum noch möglich ist.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Unter den verfügbaren Betarezeptorenblockern gibt es Substanzen mit und ohne partielle betastimulierende Wirkung (Intrinsic sympathomimetic activity, ISA).

Bei fehlendem betaadrenergen Antrieb (z. B. nach Reserpinvorbehandlung) fehlt die betablockierende Wirkung; die ISA führt zu einer β -Stimulation. Je größer der betaadrenerge Antrieb vor Behandlung, um so ausgeprägter ist die betablockierende Wirkung und um so weniger fällt die ISA ins Gewicht. Demnach könnte ein Betablocker mit ISA im Vergleich zu einem Betablocker ohne ISA eine Ruhebradykardie verhindern, aber zur Prophylaxe der belastungsabhängigen Angina Pectoris ebenso wirksam sein.

Wir wollten feststellen, ob Carteolol, ein neuerer Betarezeptorenblocker mit ISA, zu einem relevanten Anstieg der Ruheherzfrequenz führt, wenn es an Stelle handelsüblicher Betarezeptorenblocker ohne ISA eingesetzt wird bei Patienten mit einer Ruhebradykardie. Wir haben deshalb 20 Patienten untersucht, die wegen Hochdruck und oder koronarer Herzkrankheit mit Atenolol, Propranolol oder Metoprolol behandelt wurden und unter dieser Behandlung im Routine-EKG eine Herzfrequenz unter 50/min zeigten. Bei diesen Patienten wurde ein Langzeit-EKG unter der laufenden Therapie und etwa eine Woche nach Umstellung auf Carteolol durchgeführt.

Die Tagesdosis von Carteolol betrug ein Zehntel der Atenolol- oder Metoprololdosis und ein Achtel der Propranololdosis.

Mit der Umstellung auf Carteolol nahm die niedrigste Herzfrequenz im Mittel von 44 auf 54, also um 10 S/min zu. Diese Zunahme um mehr als 20 % war statistisch signifikant. Dagegen stieg die Belastungsherzfrequenz nur um 4 S/min (4 %, nicht signifikant) an. Fünf der zwanzig Patienten fühlten sich subjektiv unter Carteolol besser als unter dem vorhergehenden Betarezeptorenblocker (weniger Müdigkeit, n = 5; stärkere körperliche Belastbarkeit, n=2). In keinem Fall mußte die Untersuchung wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden. Im Vergleich zu historischen Kontrollen (gleiche Methodik) war die ISA von Carteolol ebenso ausgeprägt wie die von Pindolol.

In zusätzlichen Untersuchungsserien wurde festgestellt, daß Pindolol und Carteolol in gleicher Tagesdosis bezüglich der Wirkung auf Ruhe- und Belastungsherzfrequenz nicht zu unterscheiden sind (n = 6), daß Carteolol im Vergleich zu einer Therapiephase ohne Betarezeptorenblocker die niedrigste Ruheherzfrequenz im Mittel nicht beeinflußt, aber die Belastungsherzfrequenz deutlich senkt (n = 5) und daß die Wirkung von 5 mg Carteolol täglich von 10 mg Carteolol täglich nicht signifikant unterschiedlich war (n = 10).

Die ISA von Carteolol führte also zu einer Erhöhung der Ruheherzfrequenz. Sie ist so ausgeprägt wie die von Pindolol. Im Vergleich zu Betarezeptorenblockern ohne ISA ergeben sich Vorteile bei Patienten mit Bradykardie und entsprechenden subjektiven Beschwerden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1 Aellig, W.H.

Pindolol - a β -adrenoceptor blocking drug with partial agonist activity: clinical pharmacological considerations
British Journal of Clinical Pharmacology, 13, 187-192 (1982)

2 Beythien, R.-D.

Die hypotensive Wirkung von Carteolol bei Patienten mit essentieller Hypertonie
Arzneimittelforschung (drug research), 33, 330-333

3 Clark, B.J., Menninger, K., Bertholet, A.

Pindolol - the pharmacology of a partial agonist
British Journal of Clinical Pharmacology, 13, 149-158(1982)

4 Erikssen, J., Thaulow, E., Mundal, R., Opstad, P., Mitterlanger, S.

Comparison of β -adrenoceptor blockers under maximal exercise (pindolol v metoprolol v atenolol)
British Journal of Clinical Pharmacology, 13, 201-209,(1982)

5 Hasenfuß, G., Knauf, H., Just, H.J., Schäfer-Korting, M., Mutschler, E.

Pharmakokinetik und Metabolismus von Carteolol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. pp. 50-54.
In: D. Palm (Hrsg.), Therapie der koronaren Herzkrankheit mit Betarezeptorenblockern
Perimed, Erlangen 1984

6 Kober, G., Veidt, J., Mikludy, R., Kaltenbach, M.

Herzfrequenzverhalten und ischämische ST-Senkung unter Carteololhydrochlorid/Dosis-Wirkungs-Beziehung und Wirkdauer
Arzneimittelforschung (drug research) 33,313-317

- 7 Lohmöller, G., Lydtin, H.
Betarezeptorenblocker, PP 1006-1067
Kapitel 32 in Handbuch der Inneren Medizin, Band IX,
Teil 3: Koronarerkrankungen
Hrsg.: Roskamm, Berlin-Heidelberg-New York-Tokio 1984

- 8 Lohmöller, G., Stocker, K.
Can ISA compensate for bradycardia due to β -adreno-
ceptor blockade?
British Journal of Clinical Pharmacology, 13, 315 (1982)

- 9 Lohmöller, G., Stocker K.
Verhindert die sympathomimetische Eigenwirkung (ISA)
von Pindolol Bradykardien? pp 89 - 93
In: Roskamm, Holzgreve (Hrsg.). Die Betarezeptorenblockade
aus pathophysiologischer Sicht
Schattauer Verlag, Stuttgart - München 1982

- 10 Lorenz, D.
Zur Humanpharmakologie von Carteolol
Arzneimittelforschung (drug research) 33, 296-304 (1983)

- 11 Lorenz, D., Odenthal, K.-P
Zum humanpharmakologischen Profil von Carteolol. pp 9-20
In: D.Palm (Hrsg.), Therapie der koronaren Herzkrankheit
mit Betarezeptorenblockern.
Perimed, Erlangen 1984

- 12 Lydtin, H., Lohmöller, G.
Betarezeptorenblocker
Aesopus Lugano und München, 1977

- 13 Man In'T Veld, A.J., Schalekamp, M.A.D.H.
Pindolol acts as a beta-adrenoceptor agonist in
orthostatic hypotension
British Medical Journal, 283, 561 (1981)

14 Odenthal, K.-P.

Zur Pharmakodynamik von Carteolol

Arzneimittelforschung (drug research) 33, 281-285 (1983)

15 Palm, D., Wellstein, A., Jablonka, B., Wiemer, G.

Rezeptor-Affinität, Kinetik der Plasmakonzentration und Dosis als bestimmende Größen für das Zeit-Wirkungsprofil von Beta-Rezeptorenblockern. Vergleichende Untersuchungen mit Propranolol und Carteolol.

In: D. Palm (Hrsg.), Therapie der koronaren Herzkrankheit mit Betarezeptorenblockern.

Perimed, Erlangen 1984

16 Saborowski, F., Dundalek, E., Griebenow, R., Sy, M.

Hämodynamische Untersuchungen in Ruhe und unter Belastung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach Gabe von Carteolol.

Arzneimittelforschung (drug research), 33, 310-312

17 Samek, L., Roskamm, H.

Antianginal and antiarrhythmic effects of pindolol in post-infarct patients

British Journal of Clinical Pharmacology, 13, 297 (1982)

18 Schäfer-Korting, M., Knauf, H., Mutschler, E.

Pharmakokinetik und Metabolismus von Carteolol bei Probanden. pp. 46 - 49

In: D. Palm (Hrsg.), Therapie der koronaren Herzkrankheit mit Betarezeptorenblockern

Perimed, Erlangen 1984

19 Sölter, H.

Klinische Erfahrungen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Angina pectoris

Arzneimittelforschung (drug research), 33, 304-310 (1983)

- 20 Stokes, G.S., Weber, A.M., Thornell, J.R.
B-Blockers and Plasma Renin Activity in Hypertension
British Medical Journal, 1, 60 - 62 (1974)
- 21 Viehmann, P.
Klinische Erfahrungen mit Carteolol bei Patienten mit
essentieller Hypertonie
Arzneimittelforschung (drug research), 33, 322 - 325
- 22 Werning, C.
Untersuchungen mit Carteolol bei der essentiellen Hyper-
tonie
Dosis-Range-Studie und kontrollierte offene Prüfung im
Vergleich zu Pindolol.
Arzneimittelforschung (drug research), 33, 325 - 330
- 23 Winkler, W.
Pharmazeutisch-chemische und pharmaanalytische Daten
für den Arzneimittelwirkstoff Carteololhydrochlorid
Arzneimittelforschung (drug research), 33, 281-285 (1983)

7. L E B E N S L A U F

Name	Christian Pötzl
Geburtsdatum	22.05.1960
Geburtsort	Passau/Bayern
Religion	röm.kath.
Eltern	Helmut Pötzl, Techn. Angestellter Christa Pötzl, geb. Bäuml, Verwal- tungsangestellte
Familienstand	ledig
Schulbesuch	September 1966 - Juli 1970 Grundschule Hauzenberg September 1970 - Juni 1979 Gymnasium Untergriesbach Abitur/Allg.Hochschulreife 27.06.79
Bundeswehr	Grundwehrdienst vom 02.07.79-30.04.80
Studium	Ludwig Maximilians Universität München v. 01.05.1980 - 31.03.1986 Semester 1 - 12 Studiengang 08/107 Staatsexamen Medizin
Prüfungen	Ärztliche Vorprüfung: 06.04.82 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 12.04.83 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 10.04.85 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 23.04.86 und 30.04.86

